Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg
Direktor Professor Dr. *Freudenberg*

Ueber die Einwirkung der Ketonkörper auf die Magenlipase

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Marburg

vorgelegt von

Lotte Langsdorf
Medizinalpraktikant aus Bad-Nauheim

1934.
Hessischer Verlag Karl Euker, Marburg (Lahn)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 2. August 1934

Referent: Prof. Dr. *Freudenberg*

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A) Geschichtlicher Überblick

Während die Anschauung der älteren Physiologen darauf hinaus ging, daß die Fette im Magen nicht oder nur in sehr geringem Maß gespalten werden und damit also das Bestehen einer Magenlipase noch zweifelhaft erschien, konnte *Volhard* sowohl im ausgeheberten Mageninhalt als auch im Glycerinextrakt der Fundusschleimhaut des Magens ein fettspaltendes Ferment nachweisen. Versuche von *Boldireff* ließen die Vermutung möglich erscheinen, daß die gefundene Lipase dem Pankreas entstammen könnte. *Volhard, Laqueur, Heinsheimer* widerlegten mit ihren Untersuchungen jedoch die hinsichtlich der Existenz einer Magenlipase negativen Ergebnisse. Das H-Ionenoptimum der Magenlipase wurde erstmalig durch *Davidsohn* untersucht. Er benutzte als Substrat zu seinen Untersuchungen eine homogene Lösung und zwar eine gesättigte, wässerige Lösung von Tributyrin und ging nach der stalagmometrischen Methode vor (Rona und Michaelis). Es wurde eine bedeutende Differenz zwischen Magen- und Pankreaslipase in der Empfindlichkeit gegenüber FNa gefunden. Magenlipase ist etwa 50mal resistenter als Pankreaslipase. Der Magensaft hat ein Wirkungsoptimum bei einem pH von 4—5,5, Pankreatinlösung bei pH 8. Neue Gesichtspunkte lieferten die Untersuchungen von *Haurowitz* und *Petrou* über das pH-Optimum der Magenlipase der verschiedenen Tiere, nachdem zuvor schon *Willstätter, Haurowitz* und *Memmen* gezeigt hatten, daß die Aktivitäts pH-Kurve der rohen Magenlipase bei Reinigung weitestgehend verändert wird, daß sie also von den Begleitstoffen des Enzyms stark beeinflußt wird. Durch Reinigungsverfahren war es ihnen gelungen, die im sauren Medium optimal wirksame Magenlipase des Hundes in eine Lipase zu verwandeln, die im alkalischen Medium stärker hydrolysiert. Die Untersuchungen von *Haurowitz* ergaben, daß die menschliche Magenlipase bei der Reinigung sich ähnlich verhält wie die Hundemagenlipase, und daß sie darnach im alkalischen Medium tatsächlich stärker wirkt als im sauren. Ein weiteres Resultat war, daß die Lage des pH-Optimum der Magenlipase der untersuchten Tiere für jede Spezies konstant ist, bei den verschiedenen Tierarten sich aber weitgehend unterscheidet. Interessant sind auch individuelle Schwankungen im Lipasegehalt. Nahrung ist ohne Einfluß auf das pH-Optimum. Die Reinigung geschah durch Essigsäurefällung, Elektrodialyse, Voradsorption in konzentrierter Lösung mit Kaolin, Adsorption mit Kaolin und Elution mit Ammonphosphatglyceringemisch. Lipasenbestimmung geschah stalagmometrisch. Das Wirkungsoptimum verschob sich von pH 5—6 nach pH 8. Bei Parallelversuchen mit frischem und gereinigtem Magensaft resultierte ebenfalls ein Anstieg der Wirksamkeit im Alkalischen.

Die Studien über die Magenlipase finden ihren weiteren Ausbau in Untersuchungen von *Gyotoku*. Das Optimum der Schweinemagenlipase liegt meist im alkalischen Gebiet, seltener im neutralen oder sogar im schwach sauren Medium. Auch hier kann man die Verschiebung des Optimum nach der Reinigung sehr gut beobachten, die Reinigung ist sogar noch leichter auszuführen. Unterschiede bestehen auch in der Art der Aufbewahrung und der Trocknung.

Wird Schweinemagenlipase trocken aufbewahrt, so verschiebt sich ihr Optimum nach der sauren Seite bis nach pH 6,5. Als Lösung aufbewahrte Magenlipase erfährt eine Verschiebung des Optimum nach der alkalischen Seite. *Gyotoku* nimmt an, daß die gewöhnlichen Magenlipasen verbunden sind mit Begleitstoffen, welche im sauren Medium die lipatische Wirkung aktivieren, im alkalischen etwas hemmen können. Es gelang, die Begleitstoffe, also die ein falsches Optimum vortäuschenden Substanzen, von der reinen Magenlipase zu trennen, aber es war nicht möglich, durch Vereinigung dieser Begleitstoffe mit der Lipase der Verbindung ihr anfängliches Optimum wiederzugeben.

Gyotoku stellte weiter fest, daß die Magenlipase resistenter gegen Säuren als gegen Alkalien ist. Es scheint dies eine spezifische Funktion des Magens zu sein, da auch die Schweinemagenlipase dasselbe Verhalten zeigt, obwohl sie ein alkalisches Optimum hat. Die gereinigte Magenlipase verliert ihre größere Widerstandsfähigkeit gegen Säuren, im Gegensatz zu ihr verliert die ungereinigte Magenlipase nicht ihre Resistenz gegen Säuren. Man muß daher unbedingt auch an Begleitstoffe anderer Art denken, als an die, die ein falsches Optimum vortäuschen. Stärkere Säuren oder Alkalien üben eine größere Schädigung auf die Lipase aus, als die schwächeren. Im Anschluß an diese Versuche schloß *Gyotoku* Untersuchungen über die Chininwirkung auf Organlipasen im Hinblick auf die bekannten Befunde von *Rona* an. Wenn man die chininrefraktären Lipasen vollständig reinigt, dann werden sie durch Chinin deutlich gehemmt, gleichgültig ob sie vom Magen oder von der Leber stammen. Das refraktäre Verhalten gegen Chinin muß also durch Begleitstoffe verursacht sein. Werden Organlipasen trocken aufbewahrt, so zeigen sie eine geringere Chininhemmung. Bei der Schweineleberlipase findet man sogar eine deutliche Aktivierung durch Chininzusatz, bei Reinigung verliert sie diese Eigenschaft. Die Chininwirkung auf die Lipase ist die Summe zweier entgegengesetzter Vorgänge, die einerseits mit der Lipase selbst, andererseits mit den Begleitstoffen gleichzeitig vor sich gehen.

Ein neuer Beitrag zur Kenntnis der Magenlipase stammt von *Lichtenberg*. Er legt nochmals den Unterschied zwischen Magen- und Pankreaslipase klar, der darin begründet liegt, daß die Magen-

lipase mehr auf niedrigmolekulare Glyceride wie Tributyrin, Pankreaslipase dagegen auch stark auf Triolein wirkt. Frauenmilchlipase steht in ihrer Wirkungsweise in der Mitte. *Lichtenberg* prüfte erneut das pH-Optimum der Magenlipase ‹s. Davids› mit der Tributyrinmethode. Es wird gezeigt, daß nur dann die optimale Wirkung im sauren Bereich und die Verschlechterung des Umsatzes bei Neutralreaktion zustande kommen, wenn das System peptische Abbauprodukte enthält. Diese können je nach dem zugrundeliegenden Eiweißkörper hemmen oder fördern. Stets aber ist, wenn sie anwesend sind, bei pH 7 die Hemmung größer und die Förderung geringer als pH 5. Peptisch-Tryptische Abbaustoffe zeigen außer den Derivaten von Glidine und Kuhmilchglobulin vorwiegend Förderung der Tributyrinspaltung durch Magenlipase. Die Förderung betrifft mehr die Wirkung bei pH 7 als bei pH 5. Die Tatsache, daß bei saurer Reaktion peptische Produkte, bei neutraler Reaktion tryptische Produkte die Magenlipase fördern und deren pH-Optimum verschieben, ist als ein Phänomen der chemischen Synergie bei der Verdauung zu betrachten. Sie hebt die biologisch höchst unzweckmäßige Bindung des Fermentvorganges an ein starres Reaktionsoptimum auf.

Eine bisher unbekannte Beeinflussung der Lipasen durch Ketonkörper wurde 1924 durch *Harpuder* und *Erbsen* beschrieben. Sie untersuchten den Einfluß der β-Oxybuttersäure auf Fermentprocesse, wobei Reaktion, Salzgehalt und Temperatur der Versuche mit und ohne Ketosäure konstant gehalten wurde. Es ergab sich eine Hemmung der stärke- und zuckerspaltenden Fermente, des Laktacidogenfermentes, lipolytischer Fermente und der Katalasen, dagegen wurden tryptische Fermente nicht beeinflußt. Die Wirkung erfolgte bei Konzentrationen, wie sie im menschlichen Körper nach den vorhandenen Analysen vorkommen. Die Giftigkeit der β-Oxybuttersäure ist damit erwiesen.

Eine Beziehung der Lipasen zu den Ketonkörpern ergab sich auch aus den Untersuchungen von *Freudenberg* über die Frauenmilchlipase, über die ich kurz berichte. Wie bekannt, ist in der Frauenmilch eine im Frauenmilchmilieu selbst völlig unwirksame Lipase vorhanden. *Freudenberg* prägte nun auf Grund seiner Untersuchungen den Begriff der Lipokinase des Magens. Der Magensaft eines Säuglings enthält am Ende der 3—4stündigen Verdauungsphase eine auf die Frauenmilch eingestellte Kinase, die Lipokinase des Magens. *Freudenberg* bewies die Unabhängigkeit des Labprocesses von der Lipaseaktivierung. Die Fähigkeit der Magensäfte, die Frauenmilchlipase zu aktivieren, ist abhängig in erster Linie von dem Funktionszustand des Magens. Kurz nach der Mahlzeit

entnommen, wird die Lipolyse nicht aktiviert. Nach 2—3 Stunden liegt schwache Wirkung vor, nach 4 Stunden ist der Saft hochaktiv. Frauenmilch spaltet, durch Lipokinase aktiviert, 30—40% des Fettes der Milch auf. Das inaktive Ferment wird von *Freudenberg* als Zymogen aufgefaßt und als „Prolipase" der Frauenmilch bezeichnet. Diese haftet am Globulin, kann getrennt, gereinigt und aktiviert werden. Lösliche Kalksalze hemmen im Anfang die durch Lipokinase aktivierte Frauenmilchlipase, fördern dagegen intensiv in den späteren Phasen des Spaltungsverlaufes. Natriumseife hat ausgesprochene Hemmungswirkung.

Es hat sich weiter gezeigt, *(Freudenberg 1933)*, daß die Prolipase der Frauenmilch ziemlich gleichartig durch Cholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure, Desoxycholsäure, Antropo-Desoxycholsäure, von den verschiedenen Choleinsäuren, sowie durch Scymnol, nicht aber durch Lithocholsäure und Dehydrocholsäure aktiviert wird. Bufotalin aktiviert nur spurenhaft, Cholesterin gar nicht. Die Blasengalle von Säugetieren und Vögeln aktiviert die Prolipase der Frauenmilch durchweg gut. Ueber die Aktivierungsmöglichkeiten des Lipasezymogens der Frauenmilch gibt die Arbeit *Freudenbergs:* Beziehungen zwischen Spaltung und oxydativem Abbau der Fette Aufschluß. Das Lipasezymogen der Frauenmilch wird aktiviert durch Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure, Benzoylameisensäure, Benzoylessigsäure und Aceton. Die Acetonaktivierung ist im Gegensatz zur Gallensäureaktivierung irreversibel. Während das Zymogen der Frauenmilch Triolein und Milchfett als solche nicht angreifen kann, vermag es dies nach geeigneter Oxydation dieser Fette. Die Oxydationsstufen aktivieren also. Eine Erklärung dieses Phänomens sucht man in den bei der Oxydation auftretenden Atomumgruppierungen.

B) Ueber die Einwirkung der Ketonkörper auf die Magenlipase

Im Hinblick auf diese Befunde mußte es von Interesse sein, das Gebiet der Ketonkörpereinwirkung auf Lipasespaltungen weiteren Untersuchungen zu erschließen. Ich hatte die Aufgabe, experimentell über die Einwirkung der Ketonkörper auf die Magenlipase zu arbeiten.

Methodisch ging ich mit der Titrationsmethode vor unter Anwendung von Neutralrot als Indikator. Für einen Teil meiner Untersuchungen brachte ich auch die stalagmometrische Untersuchungsmethode in Anwendung. Ich untersuchte die Wirkung der Magenlipase nicht nur an Magensäften von Säuglingen, sondern auch mit aus Schweinemagenschleimhaut hergestelltem Glycerinextrakt. An

Emulsionen kamen sowohl Olivenöl- als auch Tributyrinemulsion zur Anwendung und zwar als 5%, wässerige Emulsionen, schließlich Lösungen von Trockenmilch. Der Ansatz war folgendermaßen: 10 ccm der 5%-Emulsion + 2 gtt Neutralrot, hinzugefügt wurden 2 ccm des alkalisch reagierenden, gut filtrierten Magensaftes.

Ein 2. Glas diente als Farbkontrolle: es enthielt nur 10 ccm Emulsion und Indikator. Ein 3. Glas enthielt außer Emulsion, Indikator, Magensaft noch den Ketonkörperzusatz von 0,5 ccm. Die Ablesungen erfolgten nach 30, 60, 90 und 180 Minuten. Die Versuche wurden ausgeführt im Wasserbad bei konstant gehaltener Temperatur von 38 Grad im Thermostaten. Ich gebrauchte zur Untersuchung sowohl Säuglingsmagensäfte, ausgehebert nach einer Mahlzeit von Nährzuckerlösung, als auch Magensäfte, ausgehebert nach einer Mahlzeit von Plasmonlösung. Ausgehebert wurde nach einer Stunde.

Einwirkung des Acetessigesters auf Olein- und Butyrinspaltung durch Magensaft:

Es handelt sich in Folgendem um Versuche mit Säuglingsmagensäften, ausgehebert nach einer Nährzuckerlösung, unter der Einwirkung des Acetessigesters. Die Spaltung von Olivenölemulsionen durch die Magenlipase wurde durch Zusatz von 0,5 ccm Acetessigester eindeutig gefördert. Dies ist auch sehr schön aus der kurvenmäßigen Darstellung ersichtlich. Von 23 untersuchten Magensäften konnte ich in 17 Fällen eine Förderung der Spaltung feststellen. Eine Hemmung trat nur in einem Versuche auf.

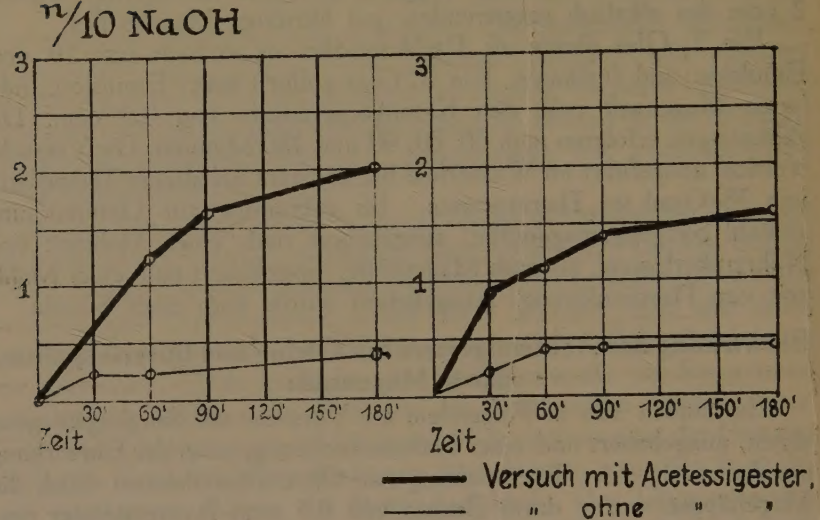
Versuche, die ich mit der Tributyrinemulsion unter Einwirkung des Acetessigesters ansetzte, ergaben bei 17 untersuchten Magensäften ganz überwiegend eine Hemmung. Hemmung und Förderung stehen im Verhältnis 11 : 3 ⟨siehe Kurven⟩. Drei Mal fehlte überhaupt ein genügender Umsatz durch die Magensäfte. Auf Grund angestellter Kontrollversuche konnte die Möglichkeit, daß die Magensäfte selbst schon den Acetessigester spalten und so eine Hydrolyse des Substrates vortäuschen, ausgeschlossen werden. Der höchste je beobachtete Umsatz beim Zusammenbringen von Acetessigester und Magensaft betrug 0,6, meist nur Spuren oder Null.

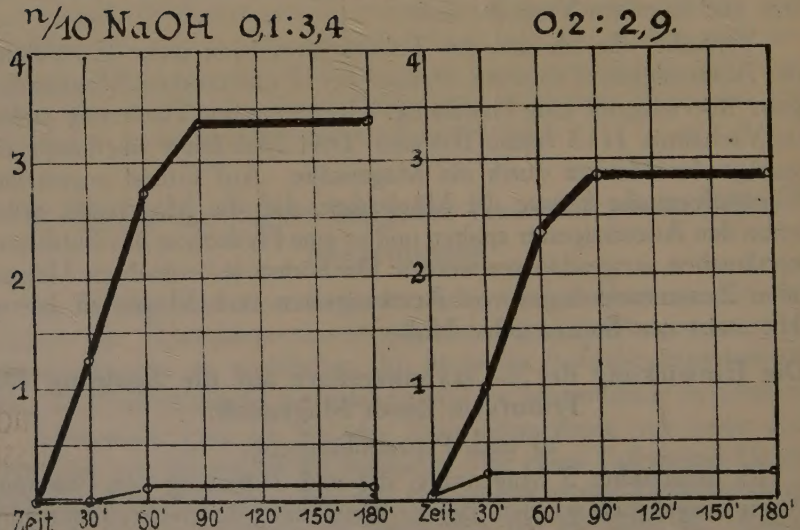
Die Einwirkung der β-Oxybuttersäure auf die Spaltung von Tributyrin durch Magensaft:

a) nach Plasmonfütterung:

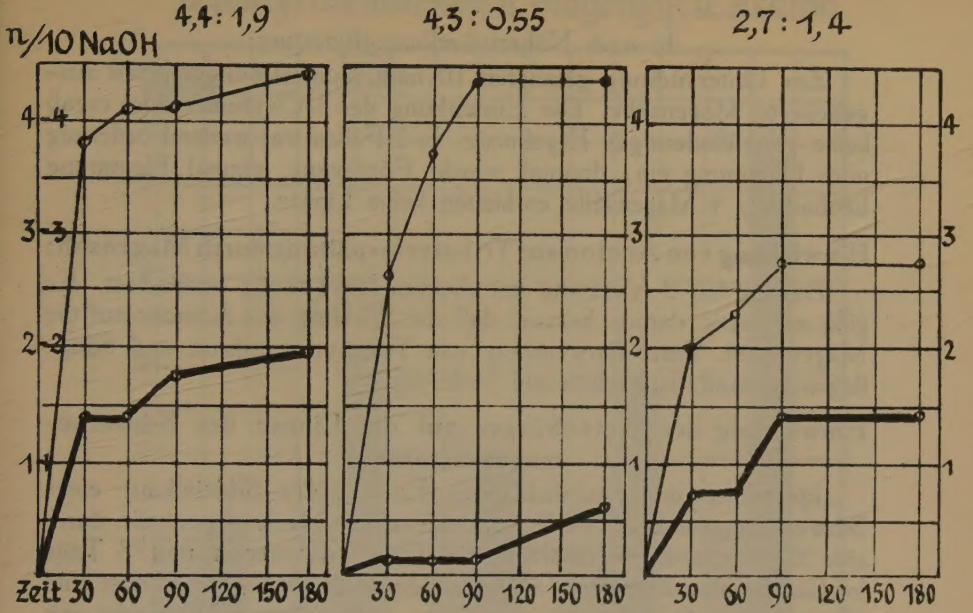
Ich untersuchte 3 Magensäfte, die nach Fütterung von Plasmonlösung ausgehebert wurden. Bei der Einwirkung der β-Oxybuttersäure auf die durch die Magenlipase bedingte Tributyrinspaltung kam es zu einer deutlichen Hemmung.

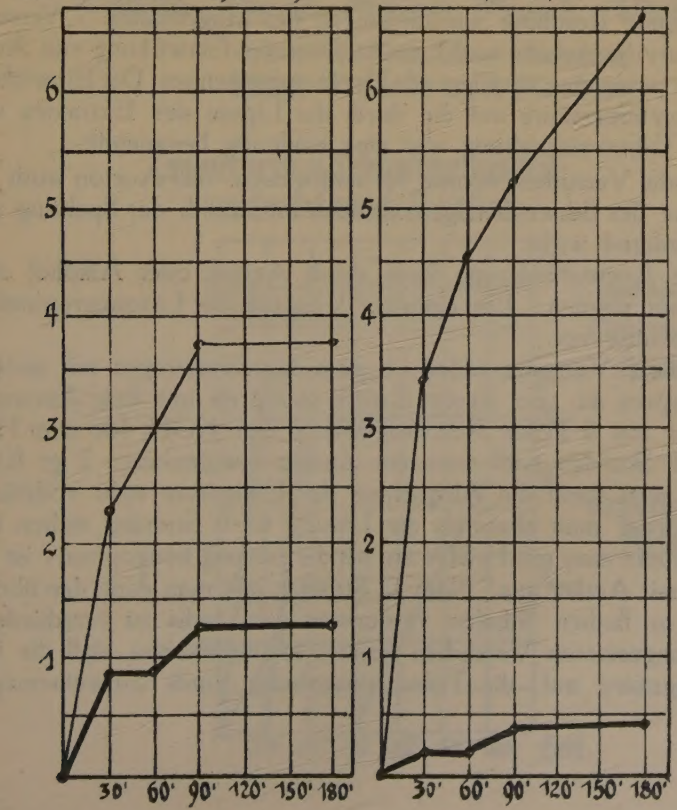
Olivenoelemulsion u. Magensaft und Acetessigester.





Tributyrinemulsion u. Magensaft u. Acetessigester





Versuch mit Acetessigester.

Versuch ohne Acetessigester.

b) nach Nährzuckerlösungfütterung:

Zur Untersuchung gelangten 10 nach Zuckerlösungmahlzeit ausgeheberte Magensäfte. Die Einwirkung der β-Oxybuttersäure ergab keine ganz eindeutigen Ergebnisse. In 2 Fällen trat weder Förderung noch Hemmung ein, dreimal wurde Förderung, einmal Hemmung beobachtet, 4 Magensäfte enthielten keine Lipase.

Einwirkung von Aceton auf Tributyrinspaltung durch Magensaft:

Es wurden 8 Versuche mit Aceton-Einwirkung beobachtet. Es ging eindeutig daraus hervor, daß die Wirkung des Acetons auf die Magenlipase, unter Anwendung von Tributyrinemulsion und Säuglingsmagensaft, eine eindeutig fördernde ist.

Einwirkung der Ketonkörper auf die Lipase des Schweinemagenextraktes:

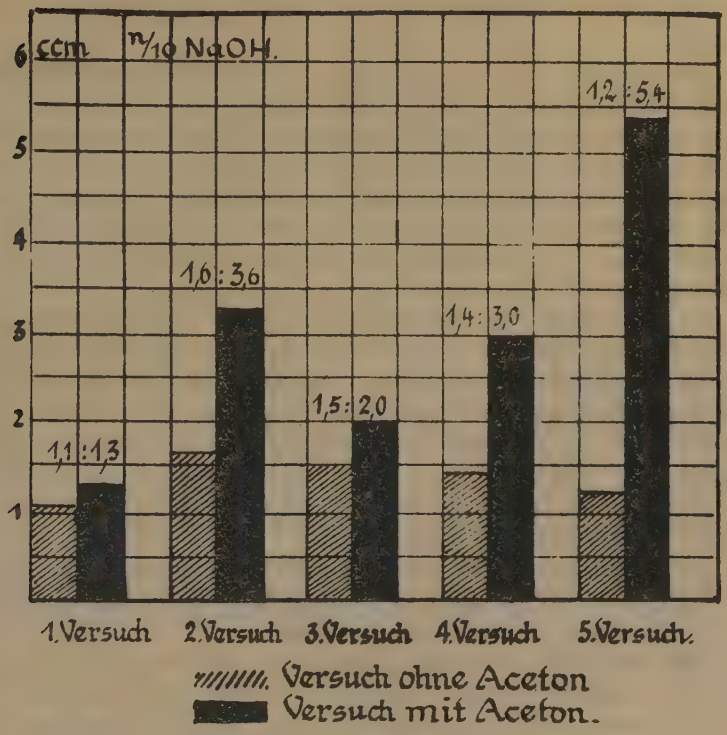
Ich stellte mir zunächst einen Extrakt der Schleimhaut eines Schweinemagens her. Die Fundusschleimhaut wurde abgeschabt, durch eine Fleischmaschine gemahlen, mit Glycerin versetzt und 8 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Dann wurde durch Glaswolle filtriert und abermals der Extrakt ein paar Tage ziehen lassen. Versuche mit dieser aus Schweinemagenextrakt gewonnenen Lipase ergaben nun entsprechende Resultate wie diejenigen des Magensaftes. 7 Versuche mit Tributyrinemulsion und Extrakt unter der Einwirkung von Acetessigester lassen eine vorwiegende Hemmung erkennen. Die Einwirkung der β-Oxybuttersäure auf die durch die Lipase des Extraktes verursachte Tributyrinspaltung war eine eindeutig hemmende.

In sechs Versuchen konnte ich nachweisen, daß Aceton auch auf die Lipase des Schweinemagenextraktes hinsichtlich der Spaltung eindeutig fördernd wirkt.

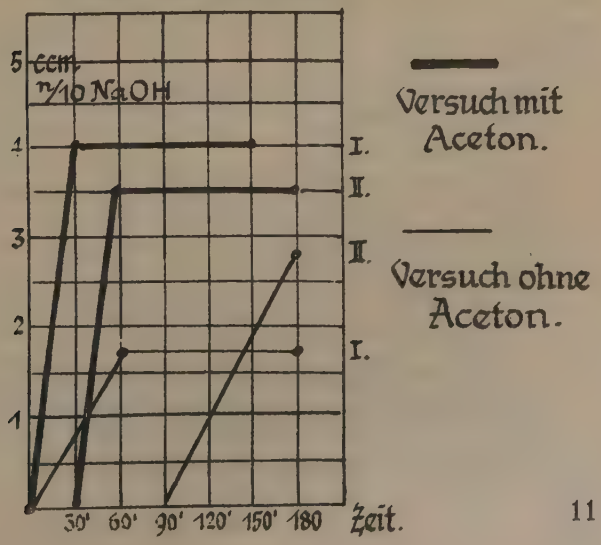
Diese Acetonförderung kann durch Aether oder Alkohol nicht nachgeahmt werden. Ein einfacher Vorgang der Lösungsvermittlung liegt also nicht vor.

An diese Versuche schloß ich noch Untersuchungen mit anderen Ketonkörpern an. Zu diesem Zweck stellte ich mir freie Acetessigsäure her aus 9 Teilen Acetessigester, 4,2 gr KOH, 160 ccm H_2O. Nach 24 Stunden muß dann ein Zusatz von weiteren 2 gr KOH erfolgen, weil sonst die Abspaltung der Essigsäure nicht vollständig wird, worauf man abermals die Lösung 4—6 Stunden stehen läßt. Dann säuert man mit H_2SO_4 an, bis die Lösung kongopositiv ist und schüttelt mit Aether aus. Nach 12 Stunden läßt man dann den übrigen Aether in flachen Schalen verdunsten. In sechs zu verschiedenen Zeiten angesetzten Versuchen konnte ich nachweisen, daß die freie Acetessigsäure auf die Tributyrinspaltung durch Schweinemagen-

Tributyrinemulsion u. Magensaft u. Aceton.



Tributyrin u. Schweinemagen-extrakt und Aceton.



extrakt weder einen hemmenden noch einen fördernden Einfluß ausübt.

Ich ergänzte die Versuchsreihe noch durch Untersuchungen an weiteren Ketonkörpern und Karbonsäuren. Acetophenon, Acetal, Oxyisobuttersaures Aethyl, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, β-Benzoylpropionsäure, Lävulinsäure ergaben auf den Extrakt hinsichtlich der Lipasenaktivierung durchweg ein negatives Resultat. Negativ sind auch die fünf Versuche, die ich mit Crotonsäure ansetzte, zu bewerten. Es war zweimal eine leichte Förderung zu verzeichnen, dreimal war die Wirkung null.

In einer weiteren Versuchsreihe prüfte ich die Wirkung der Schweinemagenlipase auf Kuhmilch, abermals unter dem Gesichtspunkt der Ketonkörperwirkung. Die Kuhmilch wurde als 12%ige Lösung aus Edelweißtrockenmilchpulver hergestellt. Die Versuchsanordnung (Titriermethode, Indikator, Ablesetermin usw.) blieb die gleiche wie vorher.

Acetessigester wirkt durchweg fördernd. Von sieben Versuchen waren sechs in diesem Sinne positiv.

β-Oxybuttersäure wirkte durchweg hemmend.

Aceton hatte dagegen eine eindeutige fördernde Wirkung auf die Fettspaltung durch die Magenlipase.

Es könnte bei kritischer Betrachtung dieser Milchversuche ein Einwand erhoben werden, nämlich der, daß den erhöhten Werten bei Gegenwart von Acetessigester eine Spaltung dieses Esters durch die Magenlipase zu Grunde liegt. Jedoch ergab weder das System Schweinemagenextrakt — Acetessigester — Wasser, noch dasjenige Schweinemagenextrakt — Magermilch — Acetessigester einen Umsatz, der $^1/_4$ der mit fetthaltiger Edelweißmilch in Gegenwart von Acetessigester und bei Anwesenheit des Extraktes unter gleichen Bedingungen erreichte.

Einen Einblick gewährt folgende, hier angefügte Tabelle:

A: 10 ccm Wasser + 1 ccm Schweinemagenextrakt + 0,5 ccm Acetessigester.

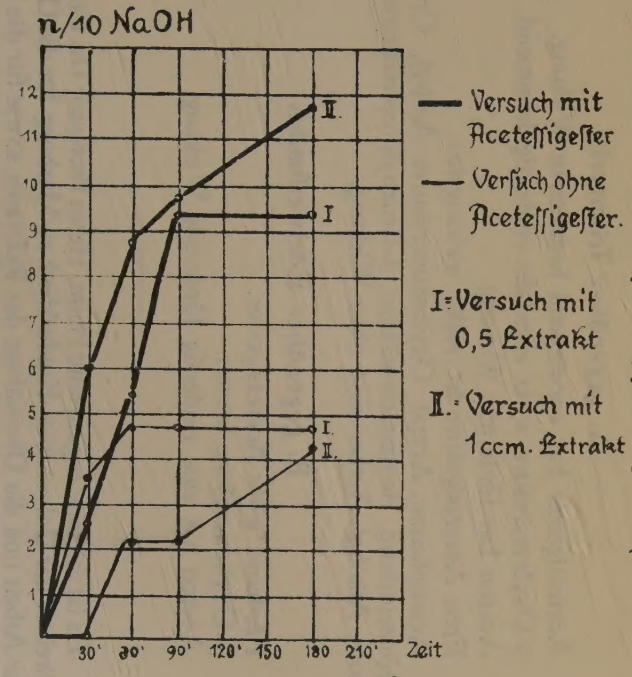
B: 10 ccm entfettete Edelweißmilch + 1 ccm Schweinemagenextrakt + 0,5 ccm Acetessigester.

C: 10 ccm fetthaltige Edelweißmilch + 1 ccm Schweinemagenextrakt + 0,5 ccm Acetessigester.

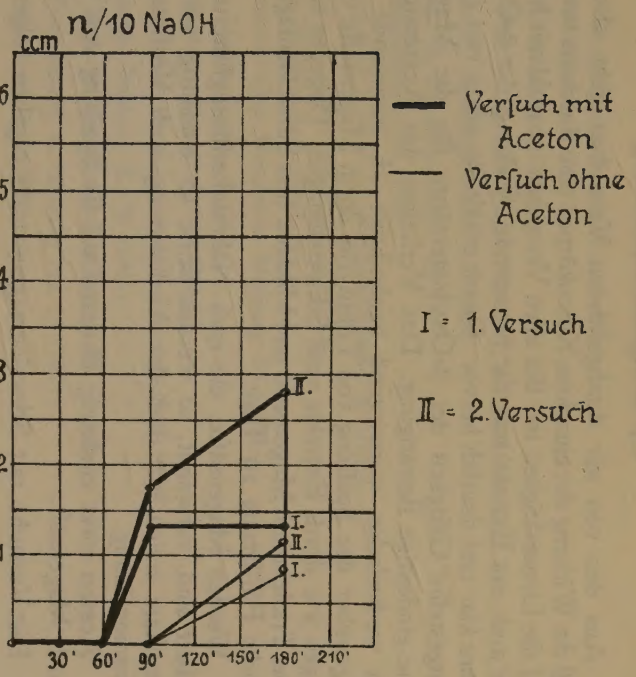
A:	2	2,2	3,4	2,9	1,5	2,2	3,4
B:	2,2	0,9	3,5	3,2	1,4	2,2	3,5
C:	8,4	9,9	11,8	14,6	9,5*	11,6*	11,8*

Bei den mit * gekennzeichneten Zahlen wurde im Versuch nur 0,5 ccm Schweinemagenextrakt zugefügt.

Edelweißmilch u. Schweine-magenextrakt u. Acetessigester.



Edelweißmilch u. 0,5 Schweine-magenextrakt u. Aceton.



C) Zusammenfassung.

Aus den von mir durchgeführten Versuchen geht also hervor, daß die Wirkung der einzelnen Ketonkörper eine durchaus verschiedene auf die Lipasetätigkeit ist. Bei allen Versuchen, sowohl mit Magensaft, als auch mit Extrakt trat die hemmende Wirkung der β-Oxybuttersäure klar und deutlich hervor. Damit erhält die schon von *Harpuder* festgestellte Giftigkeit der β-Oxybuttersäure für die Magenlipasen eine eindeutige Bestätigung. Das Verhalten des Acetessigesters ist ein wechselndes, vorwiegend beobachtete ich hemmende Wirkung gegenüber der Spaltung von Tributyrin durch Magensäfte von Säuglingen wie durch Extrakte vom Schweinemagen. Dagegen trat gegenüber Triolein (mit Magensaft) und Milchfett (mit Schweinemagenextrakt) starke Förderung zu Tage.

Werden Magensäfte, die nach Nährzuckerlösungfütterung ausgehebert sind, verwandt, so werden keine so eindeutig verwertbaren Resultate erzielt wie nach der Ausheberung nach Verfütterung von Plasmonlösung.

Aceton wirkt eindeutig fördernd auf die Spaltung von Tributyrin durch Magensaft.

Die Versuche mit Schweinemagenextrakt ergaben folgendes:

A. gegenüber Tributyrin

Acetessigester hat vorwiegend hemmende Wirkung.

β-Oxybuttersäure wirkt ebenfalls eindeutig hemmend.

Aceton hat fördernde Wirkung.

Freie Acetessigsäure ist völlig wirkungslos.

Acetophenon, Acetal, Oxyisobuttersaures Aethyl, Crotonsäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, β-Benzoylpropionsäure, Lävulinsäure, Alkohol, Aether sind ohne Wirkung.

B. gegenüber Edelweißmilch

Fördernd wirkt Acetessigester.

β-Oxybuttersäure hemmt.

Aceton hat eine eindeutig fördernde Wirkung.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Freudenberg, Direktor der Universitäts-Kinderklinik zu Marburg, für die Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates sowie für die freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturangaben

Davidsohn: Biochemische Zeitschrift, 43 (1912).
— Z. Kinderheilkunde, 9 (1913).
— Z. Kinderheilkunde, 49 (1913).
Degkwitz: Pfaundler u. Schloßmann, Handbuch d. Kinderheilkunde, 4. Aufl., 1. 279.
Landsberger: Z. Kinderheilkunde, 39 (1925).
Freudenberg: Z. Kinderheilkunde, 43 1927.
— Z. Kinderheilkunde, 46 (1928).
Freudenberg und Wittich: Z. Kinderheilkunde, 52 (1932).
Freudenberg: Z. Kinderheilkunde, 55 (1933).
— Klinische Wochenschrift (1934).
— Sitzungsbericht Ges. Naturwiss. Marburg, 63 (1928).
Haurowitz: Hoppe-Seylers, 7, 144.
Gyotoku: Biochem. Zeitschrift, 193 (1928.
Knaffl-Lenz: Archiv für experimentelle Pathologie, 97 (1923).
Rona-Michaelis: Biochem. Z., 31 (1911).
Harpuder: Klin. Wochenschrift, 4. Jahrgang Nr. 6 (1924).
— Klin. Wochenschrift, 4. Jahrgang Nr. 23 (1925).
Willstätter: Biochem. Z., (1925).

Lebenslauf

Ich wurde am 1. Mai 1910 zu Bad-Nauheim als Tochter des praktischen Arztes Dr. Otto Langsdorf und seiner Ehefrau Meta geb. Käppler geboren. Mit dem sechsten Lebensjahr trat ich in die 1. Klasse der Stadtschule zu Bad-Nauheim ein. Ich besuchte die Volksschule drei Jahre. Ostern 1919 trat ich in die Sexta der Ober-Realschule zu Bad-Nauheim ein. Am 28. Februar 1928 bestand ich hier die Reifeprüfung. Im Sommer-Semester 1928 immatrikulierte ich mich an der Universität Gießen um Medizin zu studieren. Am Ende des Sommer-Semesters 1930 bestand ich in Gießen das Physikum, nachdem ich sämtliche fünf Semester in Gießen studiert hatte.

Meine klinischen Semester studierte ich in Freiburg, Innsbruck und Marburg.

Am 13. Januar 1934 bestand ich an der Marburger Universität das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren:

Baur, Boeminghaus, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Kretschmer, Loebell, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.